

JC09 Rec'd PCT/PTO 29 SEP 2005

DOCKET NO.: 278547US0X PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Tatsuhiko KODAMA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP04/05316

INTERNATIONAL FILING DATE: April 14, 2004

FOR: LKLF/KLF2 GENE EXPRESSION PROMOTER

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119(e)
AND THE INTERNATIONAL CONVENTIONCommissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

| <u>COUNTRY</u> | <u>APPLICATION NO</u> | <u>DAY/MONTH/YEAR</u> |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
| USA | 60/463,311 | 17 April 2003 |

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP04/05316. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

14. 4. 2004

PA 1134347

REC'D 13 MAY 2004

WIPO

PCT

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 24, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

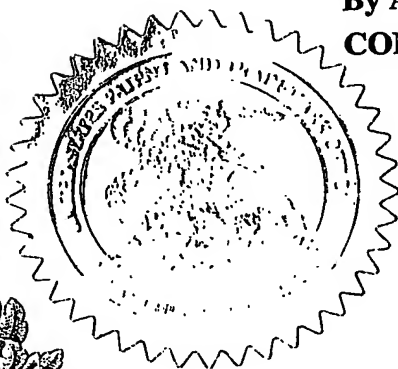
APPLICATION NUMBER: 60/463,311

FILING DATE: April 17, 2003

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

60463311 .041703/PROV

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(c).

Docket Number 236678US0XPROV

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

| LAST NAME | FIRST NAME | MIDDLE INITIAL | RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY) |
|-----------|------------|----------------|--|
| KIDAMA | Tatsuhiko | | Tokyo, Japan |
| MORIKAWA | Shigeru | | Tokyo, Japan |
| | | | |
| | | | |

☐ Additional inventors are named on separately numbered sheets attached hereto.

TITLE OF THE INVENTION (280 CHARACTERS MAX)

METHOD FOR ACCELERATING THE EXPRESSION OF LKLF/KLF2 GENES

CORRESPONDENCE ADDRESS



22850

Phone: (703) 413-3000 Fax: (703) 413-2220

ENCLOSED APPLICATION PARTS

- ☒ Specification Number of Pages: 11
 ☐ CD(s), Number
- ☒ Formal Drawing(s) Number of Sheets: 1
 ☐ Other (specify):

METHOD OF PAYMENT

- ☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.
- ☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional Filing Fees
- ☐ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit any overpayment to Deposit Account Number 15-0030

 PROVISIONAL
FILING FEE \$160.00
AMOUNT

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
- ☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully Submitted,

DATE

4/17/03

DATE

Norman F. Oblon

Registration Number 24,618

Frederick D. Vastine, Ph.D.

Registration Number 27,013

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

APPLICATION DATA SHEET

APPLICATION INFORMATION

Application Type:: REGULAR
Subject Matter:: UTILITY
CD-ROM or CD-R?: NONE
Title:: METHOD FOR ACCELERATING THE
EXPRESSION OF LKLF/KLF2 GENES
Attorney Docket Number:: 236678US0XPROV
Total Drawing Sheets:: 1

INVENTOR INFORMATION

Applicant Authority Type:: INVENTOR
Primary Citizenship Country:: Japan
Status:: FULL CAPACITY
Given Name:: Tatsuhiko
Family Name:: KODAMA
City of Residence:: Tokyo
Country of Residence:: Japan
Street of Mailing Address:: 4-16-5, Shimouma, Setagaya-ku
City of Mailing Address:: Tokyo
Country of Mailing Address:: Japan
Postal or Zip Code of Mailing Address:: 154-0002

Applicant Authority Type:: INVENTOR
Primary Citizenship Country:: Japan
Status:: FULL CAPACITY
Given Name:: Shigeru
Family Name:: MORIKAWA
City of Residence:: Tokyo
Country of Residence:: Japan
Street of Mailing Address:: 3-42-12-504, Takada, Toshima-ku
City of Mailing Address:: Tokyo
Country of Mailing Address:: Japan
Postal or Zip Code of Mailing Address:: 171-0033

CORRESPONDENCE INFORMATION

Correspondence Customer Number:: 22850

REPRESENTATIVE INFORMATION

Representative Customer Number:: 22850

ASSIGNMENT INFORMATION

| | |
|---|------------------------------------|
| Assignee Name:: | KOWA CO., LTD. |
| Street of Mailing Address:: | 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku |
| City of Mailing Address:: | Nagoya-shi |
| State or Province of Mailing Address:: | Aichi |
| Country of Mailing Address:: | JAPAN |
| Postal or Zip Code of Mailing Address:: | 460-8625 |
| Assignee Name:: | Nissan Chemical Industries Limited |
| Street of Mailing Address:: | 7-1, Kanda-Nishiki-cho, 3-chome, |
| | Chiyoda-ku |
| City of Mailing Address:: | Tokyo |
| Country of Mailing Address:: | Japan |
| Postal or Zip Code of Mailing Address:: | 101-0054 |

United States Patent & Trademark Office

Office of Initial Patent Examination

Application papers not suitable for publication

SN 60463311

Mail Date 01/17/05

- ☒ Non-English Specification
- ☐ Specification contains drawing(s) on page(s) _____ or table(s) _____
- ☐ Landscape orientation of text ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract
- ☐ Handwritten ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract
- ☐ More than one column ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract
- ☐ Improper line spacing ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract
- ☐ Claims not on separate page(s)
- ☐ Abstract not on separate page(s)
- ☐ Improper paper size -- Must be either A4 (21 cm x 29.7 cm) or 8-1/2"x 11"
- ☐ Specification page(s) _____ ☐ Abstract
- ☐ Drawing page(s) _____ ☐ Claim(s)
- ☐ Improper margins
- ☐ Specification page(s) _____ ☐ Abstract
- ☐ Drawing page(s) _____ ☐ Claim(s)
- ☐ Not reproducible
- | <u>Reason</u> | <u>Section</u> |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Paper too thin | <input type="checkbox"/> Specification page(s) _____ |
| <input type="checkbox"/> Glossy pages | <input type="checkbox"/> Drawing page(s) _____ |
| <input type="checkbox"/> Non-white background | <input type="checkbox"/> Abstract |
| | <input type="checkbox"/> Claim(s) |
- ☐ Drawing objection(s)
- ☐ Missing lead lines, drawing(s) _____
- ☐ Line quality is too light, drawing(s) _____
- ☐ More than 1 drawing and not numbered correctly
- ☐ Non-English text, drawing(s) _____
- ☐ Excessive text, drawing(s) _____
- ☐ Photographs capable of illustration, drawing(s) _____

明 細 書

LKLF/KLF2遺伝子促進方法

技術分野

本発明は、血管に関連する疾患、例えば糖尿病、労作狭心症、不安定狭心症、安静狭心症、心筋梗塞、粥状動脈硬化症、血管内皮機能障害、PTCA後の再狭窄、過敏性肺炎、間質性肺炎、気道狭窄、気道閉塞、眼底出血（網膜静脈閉塞症、飛蚊症等）、脳血管性痴呆、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、痔等の治療・症状緩和に有用な、クルッペルライクファクター2 (lung Kruppel-like factor/KLF 2、以下LKLF/KLF2と略す) 遺伝子発現促進方法に関する。

背景技術

LKLF/KLF2は、プロリン繰り返し配列、活性部位、核内局在シグナル、及びジンクフィンガー部分の構造を有する転写調節因子蛋白質である (Kozyrev SVら FEBS Lett. 1999 Apr 1;448(1):149-52)。LKLF/KLF2の作用としては、血球の分化に重要であること (Kuo CTら Genes Dev. 1997 11(22):2996-3006、Anderson KPら Mol. Cell Biol. 1995 15(11):5957-65) や、血管内皮細胞と平滑筋細胞の重要な情報伝達因子であること (Monajemi Hら Thromb. Haemost. 2001 86(1):404-12)、また、T cellの増殖を抑制し、細胞の大きさや蛋白合成を抑制し、細胞表面の活性因子を減少させること (Buckley AFら Nat. Immunol. 2001 2(8):698-704)、さらには血管の安定化に必須であること (Kuo CTら Genes Dev. 1997 11(22):2996-3006) 等が知られている。

一方、粥状動脈硬化症の初期病変は、血流が大きく変化する血管の湾曲部や分岐部に高発することが知られている。その発生原因として、血流の血管内皮に及ぼす剪断応力 (shear stress) が関与しているといわれているが、最近の報告に

よると、LKLF/KLF2はshear stressにより血管内皮細胞から発現し (Dekker RJら Blood 2002 100(5):1689-98)、粥状動脈硬化症の発生に対して抑制的に関与することが指摘されている (Karin Arkenbout 他 Thromb. Haemost. 2003 89(3):522-9)。このように、血管内皮細胞から発現するLKLF/KLF2は、血管由来の病変に対して抑制的に作用することが推測される。

従って、LKLF/KLF2遺伝子の発現を促進することにより、動脈硬化症をはじめとする、血管に関連する疾患の症状の緩和、あるいは治療ができることが期待されるが、これまで、LKLF/KLF2遺伝子の発現を促進する物質は、生理的なものも含めて全く知られていない。

よって、本発明の目的は、血管に関連する疾患、例えば糖尿病、労作狭心症、不安定狭心症、安静狭心症、心筋梗塞、粥状動脈硬化症、血管内皮機能障害、PTCA後の再狭窄、過敏性肺炎、間質性肺炎、気道狭窄、気道閉塞、眼底出血 (網膜静脈閉塞症、飛蚊症等)、脳血管性痴呆、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、痔等の治療・症状緩和に有効なLKLF/KLF2遺伝子発現促進方法を提供することにある。

発明の開示

そこで本発明者らは、ヒトの培養細胞系を用いてLKLF/KLF2遺伝子発現に影響を及ぼす物質を探索した結果、全く意外にもHMG-C_oA還元酵素阻害剤として知られている後記一般式(1)で表される化合物、そのラクトン体又はそれらの塩、特にピタバスタチンカルシウムが、LKLF/KLF2遺伝子の発現を促進する作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)



(式中、R¹は有機基を示し、Xは-CH₂CH₂-又は-CH=CH-を示し、R²は水素原子又

はアルキル基を示す。)

で表される化合物、そのラクトン体又はそれらの塩の有効量を投与することを特徴とするLKLF/KLF2遺伝子発現促進方法を提供するものである。

また、本発明は上記一般式(1)で表される化合物、そのラクトン体又はそれらの塩を有効成分とするLKLF/KLF2遺伝子発現促進剤を提供するものである。

さらに、本発明は上記一般式(1)で表される化合物、そのラクトン体又はそれらの塩の、LKLF/KLF2遺伝子発現促進剤製造のための使用を提供するものである。

図面の簡単な説明

図1は、ピタバスタチンカルシウムのLKLF/KLF2遺伝子の発現を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明で使用する一般式(1)で表される化合物、そのラクトン体又はそれらの塩は、高脂血症治療薬として有用なHMG-C_oA還元酵素阻害剤として知られている化合物であるが、LKLF/KLF2遺伝子発現に作用するか否かについては、全く知られていない。

一般式(1)で表される化合物のR¹で示される有機基は、置換基を有していてもよい環構造を有する有機基が好ましい。

環構造を有する有機基としては、インドリル基、インデニル基、ピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、チエノピリジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、ナフチル基、ヘキサヒドロナフチル基、シクロヘキシル基、フェニルシリルフェニル基、フェニルチエニル基又はフェニルフリル基が挙げられ、特にヘキサヒドロナフチル基、インドリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピロリル基又はキノリル

基が好ましい。

これらの環構造を有する有機基に置換していてもよい置換基としては、ヒドロキシ基、直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基、アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキル置換アミノ基、置換アルキルスルホニルアミノ基、置換フェニルスルホニルアミノ基、アルキル、フェニル等が1個又は2個置換していてもよいカルバモイル基、ハロフェニル基、アルキルフェニル基、アルコキシフェニル基、フェニル基、オキソ基等が挙げられる。

これらの環構造を有する有機基に置換していてもよい置換基のうち、炭素数1～6の直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基、炭素数2～7のアルキルオキシアルキル基、炭素数1～4のアシルオキシ基、炭素数1～4のアルキル置換アミノ基、炭素数1～4のアルキル置換炭素数1～4のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数1～4のアルキル置換フェニルスルホニルアミノ基、炭素数1～4のアルキル置換カルバモイル基、フェニル置換カルバモイル基、フルオロフェニル基、プロモフェニル基、ヨードフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基又はフェニル基が好ましく、特にイソプロピル基、シクロプロピル基又はp-フルオロフェニル基が好ましい。

ラクトン体は、対応する一般式(1)で表される化合物を、常法、例えば酸性条件下にラクトン化することにより得られる。

一般式(1)で表される化合物及びそのラクトン体の塩は、生理学的に許容し得る塩であって、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、フェネチルアミン塩等の有機アミン塩又はアンモニウム塩等が挙げられるが、ナトリウム塩、カルシウム塩がより好ましい。

これらの化合物は、例えば米国特許第4,789,073号及びヨーロッパ特許出願公開第114,027号；ヨーロッパ特許出願公開第367,895号；米国特許第5,001,255号、第4,613,610号、第4,851,4

27号、第4, 755, 606号、第4, 808, 607号、第4, 751, 235号、第4, 939, 159号、第4, 822, 799号、第4, 804, 679号、第4, 876, 280号、第4, 829, 081号、第4, 927, 851号、第4, 588, 715号;及びF. G. Kathawala, Medical Research Reviews, 11, 121-146 (1991)、ヨーロッパ特許出願公開第304, 063号;ヨーロッパ特許出願公開第330, 057号、米国特許第5, 026, 708号、第4, 868, 185号;ヨーロッパ特許出願公開第324, 347号;ヨーロッパ特許出願公開第300, 278号;米国特許第5, 013, 749号、第5, 872, 130号、第5, 856, 336号、米国特許第4, 231, 938号、米国特許第4, 444, 784号、米国特許第4, 346, 227号、米国特許第5, 354, 772号、米国特許第5, 273, 995号、米国特許第5, 177, 080号、米国特許第3, 983, 140号、日本国特許第2, 648, 897号、米国特許第5, 260, 440号、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 5, 437, (1977)、日本国特許第2, 569, 746号、ヨーロッパ特許第304, 063号、米国特許第5, 856, 336号等に記載されている。

本発明のLKLF/KLF2遺伝子発現促進方法の有効成分としては、ロバスタチン(米国特許第4, 231, 938号: (+) - (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR) - 1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル] エチル] - 1-ナフチル (S) - 2-メチルブチレート)、シンバスタチン(米国特許第4, 444, 784号: (+) - (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR) - 1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル] エチル] - 1-ナフチル 2, 2-ジメチルブタノエート)、プラバスタチン(米国特許第4, 346, 227号: (+) - (3R, 5R) - 3, 5-ジヒドロキシ-7-[(1S, 2S, 6S,

8 S, 8 a R) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 8 - [(S) - 2 - メチルブチリルオキシ] - 1, 2, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 1 - ナフチル] ヘブタン酸)、フルバスタチン (米国特許第 5, 354, 772 号: (3 R S, 5 S R, 6 E) - 7 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - ヘブテン酸)、アトルバスタチン (米国特許第 5, 273, 995 号: (3 R, 5 R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - フェニルカルバモイル - 1 H - ピロル - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシヘブタン酸)、セリバスタチン (米国特許第 5, 177, 080 号: (3 R, 5 S) - エリスロ - (E) - 7 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジイソプロピル - 5 - メトキシメチル - ピリジン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - ヘブテン酸)、メバスタチン (米国特許第 3, 983, 140 号: (+) - (1 S, 3 R, 7 S, 8 S, 8 a R) - 1, 2, 3, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 7 - メチル - 8 - [2 - [(2 R, 4 R) - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル] - 1 - ナフチル (S) - 2 - メチルブチレート)、ロスバスタチン (米国特許第 5, 260, 440 号、日本国特許第 2, 648, 897 号: 7 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 2 - (N - メチル - N - メタンスルホニルアミノピリミジン) - 5 - イル] - (3 R, 5 S) - ジヒドロキシ - (E) - 6 - ヘブテン酸)、ピタバスタチン (米国特許第 5, 856, 336 号、日本国特許第 2, 569, 746 号: (3 R, 5 S, 6 E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - キノリル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - ヘブテン酸、又はそれらの塩等が好ましく、特にピタバスタチン又はその塩が好ましい。

本発明の一般式 (1) で表される化合物、そのラクトン体及び該化合物又はラクトン体の塩は、ヒト細胞において LKLF/KLF2 の mRNA の発現を有意に促進す

るので、本発明のLKLF/KLF2遺伝子発現促進方法に有用であり、LKLF/KLF2が関与する疾患の処置、特に血管に関連する疾患の処置に有用である。また一般式(1)で表される化合物、そのラクトン体及びそれらの塩を用いれば、LKLF/KLF2が関与する実験系の開発、新規な医薬のスクリーニング等が可能となる。

本発明における前記化合物(1)、そのラクトン体又は該化合物又はラクトン体の塩の投与経路としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は静脈内注射剤、筋肉内注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与が挙げられる。

またこのような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、この有効成分を単独で、又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤等を1種又はそれ以上と適宜組み合わせ用いることができる。

これらの投与経路のうち、経口投与が好ましい。経口投与用製剤の調製にあたっては、有効成分の安定性を考慮してpHを調整(特開平2-6406号、日本国特許第2,774,037号、WO97/23200号等)するのが好ましい。

これらの医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、有効成分を一般式(1)で表される化合物として、一日0.01~1000mg、特に0.1~100mgを、1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

正常ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を 3×10^5 cells/10 cm dishに

蒔いた2日後に、ピタバスタチンカルシウムを $1.1 \mu\text{mol/L}$ になるように添加した。コントロールには、ピタバスタチンカルシウムの溶媒であるジメチルスルホキシド（終濃度 0.0066 v/v\% ）を添加した。添加後8時間後に、「ISOGEN」（商標名、日本ジーン社製）を用いて全RNAを抽出した。以下の操作は、Affymetrix社の使用手順書に従った。すなわち、得られた全RNAより常法に従い、mRNAを精製し、これを元にcDNAを合成した。さらにin vitro 転写によりビオチン標識cRNAを合成し、精製した後、熱処理により断片化し、遺伝子発現解析に用いるための断片化cRNAを調整した。

遺伝子発現解析方法：断片化cRNAを、「Human Genome Focus Array」（商標名、Affymetrix社製）に注入し、 45°C 、16時間ハイブリダイゼーションを行った。洗浄後、フィコエリスリン標識したストレプトアビジン及びビオチン化ストレプトアビジン抗体による染色を施し、「GeneChip用スキャナー」（商標名、Hewlett Packard製）にて遺伝子発現情報を取り込んだ。得られた情報はGENECHIP SOFTWARE（Affymetrix社製）にて解析し、発現量を比較した。

測定結果を図1に示す。

HUVECにおいて、サンプル添加8時間後のLKLF/KLF2遺伝子の発現は、コントロールでは発現量で271であるのに対し、ピタバスタチンカルシウム添加群では761と有意に促進された。また、このピタバスタチンカルシウム添加の効果は、ゲラニルゲラニルピロリン酸（GGPP） $10 \mu\text{M}$ の添加によって355まで減少した。従って、その作用機序としてRho因子ファミリーが関与していることが示唆された。

産業上の利用可能性

本発明によれば、血管に関連する疾患、例えば糖尿病、労作狭心症、不安定狭心症、安静狭心症、心筋梗塞、粥状動脈硬化症、血管内皮機能障害、PTCA後の再狭窄、過敏性肺炎、間質性肺炎、気道狭窄、気道閉塞、眼底出血（網膜静脈閉塞

症、飛蚊症等)、脳血管性痴呆、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、痔等の治療・
症状緩和に有効なLKL/KLF2遺伝子発現促進方法を提供することができる。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



(式中、 R^1 は有機基を示し、 X は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示し、 R^2 は水素原子又はアルキル基を示す)

で表される化合物、そのラクトン体又はそれらの塩の有効量を投与することを特徴とするLKL/KLF2遺伝子発現促進方法。

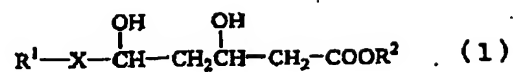
2. R^1 が、置換基を有していてもよいインドリル基、インデニル基、ピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、チエノピリジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、ナフチル基、ヘキサヒドロナフチル基、シクロヘキシル基、フェニルシリルフェニル基、フェニルチエニル基又はフェニルフリル基である請求項1記載の方法。

3. 有効成分が、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン又はそれらのである請求項1記載の方法。

4. 有効成分がピタバスタチン又はその塩である請求項1記載の方法。

要 約 書

1. 一般式 (1)



(式中、R¹は有機基を示し、Xは—CH₂CH₂—又は—CH=CH—を示し、R²は水素原子又はアルキル基を示す)

で表される化合物、そのラクトン体又はそれらの塩の有効量を投与することを特徴とするLKLF/KLF2遺伝子発現促進方法。

図 1

